



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina Intensiva

Utilização da Terlipressina no Choque Séptico

Amaro João da Silva Henriques

Julho'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina Intensiva

Utilização da Terlipressina no Choque Séptico

Amaro João da Silva Henriques

Orientado por:

Dr. Renato Costa Reis

Julho'2020

Abstract

O choque séptico é das principais causas de doença grave e mortalidade em todo o mundo. É um tipo de choque distributivo que cursa com alterações circulatórias que culminam na hipotensão. Um dos objectivos primários do tratamento do choque séptico é restabelecer a pressão de perfusão de órgão através do início de suporte vasopressor, quando esta não é atingida apenas com a reposição volémica. A noradrenalina é, atualmente, o vasopressor de primeira-linha embora se reconheça a existência de casos de hipossensibilidade adrenérgica ou efeitos adversos com doses mais elevadas. A terlipressina é um pro-fármaco sintético, análogo da vasopressina, com elevada afinidade para os recetores de vasopressina-1, com potencial vasopressor. Neste trabalho tenta-se avaliar o quão eficaz e segura a terlipressina é para tratar o choque séptico.

Pesquisaram-se as bases de dados da PUBMED e selecionaram-se ensaios clínicos aleatorizados que utilizaram terlipressina em associação com vasopressores adrenérgicos ou isoladamente em doentes com choque séptico.

Nos 5 estudos selecionados não se observou diferença significativa na mortalidade ou no tempo de internamento. A terlipressina foi em todos pelo menos tão eficaz como a noradrenalina a manter a pressão arterial média acima dos 65 mmHg. Os doentes a quem foi administrada terlipressina tiveram menor necessidade de noradrenalina relativamente aos que não receberam terlipressina. Alguns estudos mostram redução dos lactatos séricos e da creatinina sérica. O efeito adverso mais frequentemente reportado foi isquémia digital.

A terlipressina é um vasopressor não adrenérgico aparentemente tão eficaz a corrigir a hipotensão associada ao choque séptico como a noradrenalina, e com potencial benefício na perfusão de tecidos e função de órgão.

Septic shock is one of the leading causes of severe disease and mortality worldwide. It is a type of distributive shock that causes circulatory changes that lead to hypotension. One of the main goals of treating septic shock is to re-establish organ perfusion pressure by starting vasopressor support, when said pressure is not achieved through volemic

resuscitation. Norepinephrine is the first-choice vasopressor even though we know that high doses may result in some cases of adrenergic hypersensitivity or adverse effects. Terlipressin is a synthetic, analogue pro-drug of vasopressin which has high affinity for vasopressin-1 receptors with vasopressor potential.

We searched the PUBMED databases and selected randomized clinical trials that used terlipressin independently or in association with adrenergic vasopressors to treat patients with septic shock.

In the 5 select trials we did not observe a significant difference in mortality or length of hospitalization. Terlipressin was, in all selected trials, at least as effective as noradrenalin maintaining mean arterial pressure above 65 mmHg. Patients who were given terlipressin had less need for noradrenalin when compared with patients not given terlipressin. Some studies also showed reduction in serum lactates and creatinine. The most commonly reported adverse effect was digital ischemia.

Terlipressin is a non-adrenergic vasopressor, apparently as effective at correcting septic shock associated hypotension as noradrenalin, with potential benefits in tissue perfusion and organ function.

Palavras-chave (*keywords*): “Terlipressina”, “choque”, “séptico”; “*Terçipressin*”, “*shock*”, “*septic*”

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Abstract	3
Introdução	6
Métodos	8
Resultados	10
Discussão	12
Conclusão	15
Agradecimentos	16
Bibliografia	17

Introdução

A sépsis consiste na resposta sistêmica desregulada do hospedeiro a um agente infeccioso com consequente disfunção de órgão. O choque séptico verifica-se quando a sépsis evolui com alterações circulatórias, celulares e metabólicas que conduzem a um aumento significativo da mortalidade relativamente à sépsis, constituindo uma emergência médica.

A definição clínica de sépsis consiste na suspeição ou confirmação de infecção e um aumento de pelo menos 2 pontos no SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; já o choque séptico é caracterizado pela presença de sépsis e necessidade de terapêutica vasopressora para manter pressão arterial média acima de **65** mmHg, apesar de ressuscitação adequada com fluídos e lactacidemia superior ou igual a **2** mmol/L. (1,2)

Terceiro Consenso Internacional para Sépsis e Choque Séptico

	Sépsis	Choque Séptico
Definição	Resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, com disfunção de órgão potencialmente fatal	Subtipo de sépsis em que as alterações circulatórias, metabólicas e células subjacentes são suficientemente graves para aumentar significativamente o risco de morte
Critérios clínicos	Infeção confirmada ou suspeição e aumento agudo de pelo menos 2 pontos no SOFA	Presença de sépsis e necessidade de terapêutica vasopressora para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg, apesar de ressuscitação adequada com fluídos e lactacidemia superior ou igual a 2 mmol/L

Tabela 1 - Adaptado do Terceiro Consenso Internacional para Sépsis e Choque Séptico

Apesar dos progressos científicos e tecnológicos continuam a ser entidades com elevada mortalidade, podendo atingir uma em cada quatro mortes, dependendo da região do

globo. (2) A mortalidade em doentes com choque séptico internados em unidades de cuidados intensivos pode ultrapassar os 50%. (3)

Um dos principais fatores que fazem com que o choque séptico tenha uma mortalidade tão elevada é a perfusão inadequada de tecidos e consequente disfunção de órgão.

A hipotensão é consequência do reconhecimento do sistema imutário de moléculas específicas dos agentes infecciosos com libertação de citocinas inflamatória, estas levam à perda da função de barreira na vasculatura com extravasão de conteúdo intravascular e diminuição da volémia efetiva, que associado a fenómenos microtrombóticos contribuem para uma perfusão inadequada dos tecidos e órgãos. (4)

A terapêutica de base é a ressuscitação volémica adequada, ainda assim é frequentemente necessária a administração de vasopressores, dos quais o de primeira linha é a noradrenalina. No entanto, nem sempre é atingida uma pressão arterial média adequada ou pode ocorrer o fenómeno de hipossensibilidade vascular, sendo necessário administrar elevadas doses de noradrenalina o que aumenta o risco de efeitos adversos graves. A hipossensibilidade vascular é um fenómeno no qual o efeito vasoconstritor da noradrenalina através dos recetores alfa-1-adrenérgicos está diminuído ou abolido. Uma alternativa que visa ultrapassar estes problemas é a utilização de vasopressina (hormona anti-diurética), que ao atuar nos recetores V1 e V2 da vasopressina, produzindo vasoconstrição e reabsorção de água nos tubos coletores, respetivamente. No entanto a vasopressina não tem seletividade para os recetores V1, que em teoria são os que estimulam o efeito desejado para aumento da pressão arterial e consequente melhoria da perfusão de órgãos. (1)

Assim é importante aferir o papel da terlipressina no choque. A terlipressina é um fármaco sintético, análogo da vasopressina, com maior semi-vida que permite administração em bólus intermitente, características farmacodinâmicas semelhantes a outros vasopressores desta classe, mas com cinética diferente. A terlipressina atua nos recetores V1 e V2, com maior afinidade para os primeiros. A sua ação nos recetores V1 da vasculatura arterial causa vasoconstrição com aumento da pressão arterial média e resistência vascular periférica, em particular no território esplâncnico. Já a nível cardíaco o efeito é de redução da frequência e débito cardíaco. A terlipressina também

atua nos recetores V2, a nível renal, estimulando a reabsorção de água nos túbulos coletores. (5,6)

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia e a segurança da terlipressina na optimização hemodinâmica no choque séptico, comparativamente com outros vasopressores.

Estudo	Noradrenalina	Terlipressina	Terlipressina e Noradrenalina
Liu et al. 2018			
Idade (média em anos)	61,09	60,93	-
Género (M/F)	169/97	162/98	-
Xiao et al. 2016			
Idade (média em anos)	62	-	63
Género (M/F)	12/5	-	12/5
Morelli et al. 2009			
Idade (média em anos)	67	-	64
Género (M/F)	11/4	-	12/3
Morelli et al. 2008			
Idade (média em anos)	67	-	66
Género (M/F)	14/6	-	13/6
Albanése et al. 2005			
Idade (média em anos)	65	66	-
Género (M/F)	7/3	6/4	-

Tabela 2 - Resumo características demográficas

Métodos

Nesta revisão foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE e CENTRAL no intervalo entre 2004-2019, utilizando as palavras-chave “septic shock” e “terlipressin”. Foram excluídas revisões sistemáticas, meta-análises e estudos retrospectivos e incluídos ensaios clínicos aleatorizados. Da pesquisa resultaram 127 entradas, das quais se identificou uma duplicação, dos 126 restantes foram excluídos 120 pelo título ou abstract (revisões sistemáticas (13), pediátricos (23), não humanos (11), patologias agudas concomitantes (5), transplante (1), outras moléculas análogas da vasopressina (1) entre outros (case-reports, comentários e opiniões, estudos retrospectivos (66))), tendo-se selecionado 6 artigos para leitura integral, dos quais um foi excluído por apresentar apenas resultados preliminares, tendo no final sido selecionados 5 artigos para revisão. (Figura 1 e Tabela 2 e 3)

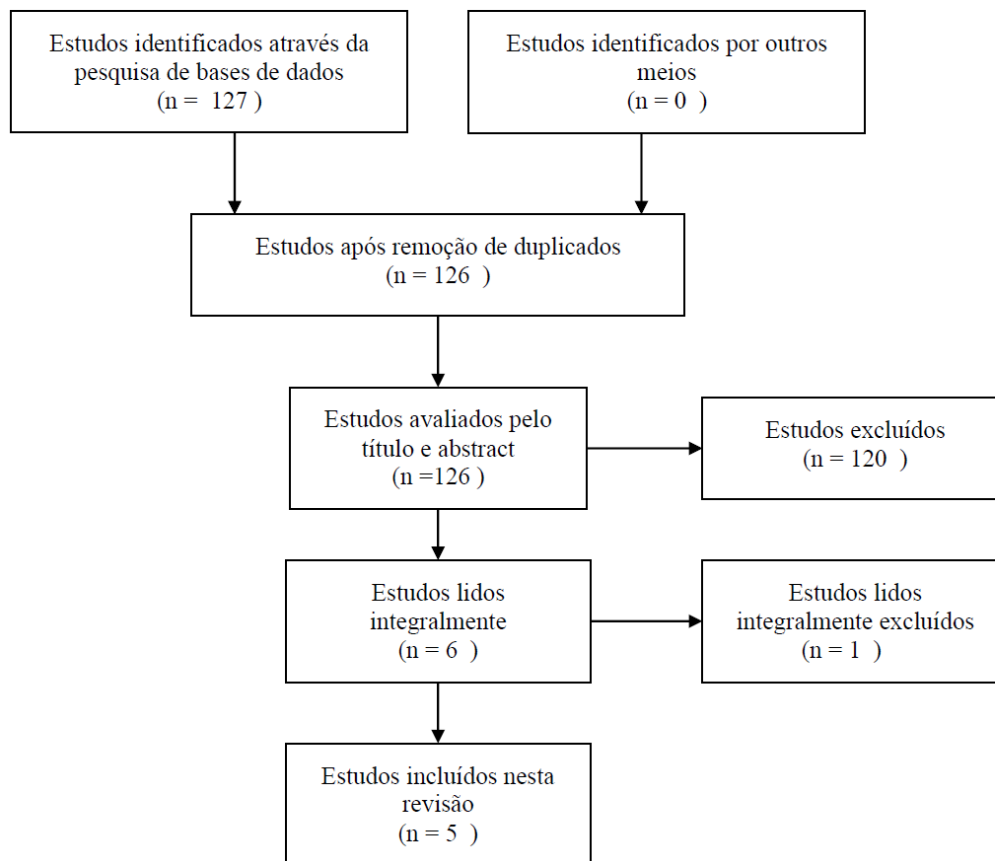


Figura 1 - Adaptado do fluxograma do PRISMA

Para a inclusão nesta revisão os trabalhos selecionados deviam ser ensaios clínicos aleatorizados, em população adulta com diagnóstico de choque séptico tratados com terlipressina em monoterapia ou em conjunto com outros vasopressores, após adequada ressuscitação volêmica. No entanto os critérios de choque séptico não foram transversais a todos os estudos selecionados. Alguns estudos utilizaram o conjunto de 2 critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica juntamente com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou pressão arterial média inferior a 65-70 mmHg ou uma redução superior a 40 mmHg na pressão sistólica (3,6); outros estudos utilizaram pressão arterial média inferior a 60-70 mmHg ou pressão venosa central inferior entre 8-12 mmHg ou pressão de encravamento da artéria pulmonar entre 12-15 mmHg (7,8). Um dos estudos, o mais antigo, utilizou como critério de inclusão a pressão arterial média inferior a 60 mmHg e 2 critérios de falência de órgão (9).

Os critérios de exclusão comuns a todos os estudos são história de doença coronária, disfunção ventricular esquerda, isquemia mesentérica, gravidez e fenómeno de Raynaud.

O principal objetivo de todos os estudos (*endpoints*) foi avaliar a mortalidade. Os objetivos secundários foram tempo de internamento, parâmetros hemodinâmicos, função de órgão (creatinina e diurese), lactatos, dose de vasopressor necessária para manter pressão arterial média alvo e efeitos adversos.

Estudo	Tipo	Desenho	Amostra	Intervenção
Liu et al. 2018	RCT	Noradrenalina Terlipressina	(n=266) 4-30 mcg/min (n=260) 20-160 mcg/h	
Xiao et al. 2016	RCT	Terlipressina + Noradrenalina Noradrenalina	(n=15) 1,3 mcg/Kg.h (n=15) >0,5 mcg/Kg.min	
Morelli et al. 2009	RCT	Terlipressina + Noradrenalina Vasopressina + Noradrenalina Noradrenalina	(n=15) 1,3 mcg/Kg.h (n=15) 0,03 mcg/min (n=15) 15 mcg/min	
Morelli et al. 2008	RCT	Noradrenalina Terlipressina + Noradrenalina Terlipressina + Noradrenalina + Dobutamina	(n=20) (n=19) 1mg (bólus)/0,9 mcg/Kg/min (n=20) 1mg (bólus)/0,9 mcg/Kg/min/3-20 mcg/Kg/min	
Albanèse et al. 2005	RCT	Terlipressina Noradrenalina	(n=10) 1mg (bólus) (n=10) 0,3 mcg/Kg/min	

Tabela 3 - Resumo dos estudos selecionados

Resultados

Os 5 estudos incluídos englobam um total de 680 doentes. Em 339 foi administrada terlipressina e em 341 foi apenas administrado outro vasopressor. É importante realçar que dos 339 doentes em que foi administrada terlipressina, 270 realizaram esta terapêutica em monoterapia, sendo que os restantes 69 doentes foi administrada terlipressina em conjunto com outro vasopressora, no caso dos trabalhos selecionados, a noradrenalina. Todos os doentes foram devidamente ressuscitados com terapêutica padrão previamente à administração de qualquer das substâncias. A dose e a forma de administração da terlipressina não foram uniformes em todos os trabalhos selecionados.

Quanto à avaliação do endpoint primário, mortalidade aos 28 dias, destaca-se que nos estudos que utilizaram a terlipressina em monoterapia, em comparação com a noradrenalina em monoterapia (*Albanèse et al. (2005); Liu et al. (2018)*), não foi identificada diferença estatisticamente significativa na mortalidade. Também nos estudos realizados sobre a administração de terlipressina em conjunto com noradrenalina vs. noradrenalina em monoterapia não foi observada uma diferença estatisticamente significativa nos dois braços (*Morelli et al. (2008 e (2009))*). Em contraste, *Xiao et al. (2016)* demonstrou haver diferença significativa na mortalidade aos 7 dias no grupo em que a terlipressina era administrada em conjunto com noradrenalina.

Os objetivos secundários incluem o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), tempo de internamento, perfusão de tecidos, pressão arterial média, frequência cardíaca, necessidades de noradrenalina, creatinina sérica e diurese e efeitos adversos.

Dos estudos incluídos nesta revisão, *Liu et al. (2018)* é o único que avalia de forma sistemática o score SOFA e mostra que não existe diferença entre os grupos da terlipressina e noradrenalina aos 7 dias após intervenção.

No trabalho de *Morelli et al. (2009)* a diferença no tempo de internamento em unidade de cuidados intensivos não teve um valor estatisticamente significativo entre o grupo da terlipressina e noradrenalina e o da noradrenalina em monoterapia.

Xiao et al. (2016) mostra uma redução do valor dos lactatos séricos no grupo da terlipressina e noradrenalina quando comparados com o grupo da noradrenalina. Já *Morelli et al. (2008)* demonstra que a evolução do valor dos lactatos séricos, ao longo do internamento, foi mais favorável no braço da terlipressina e noradrenalina em conjunto, com uma diminuição do valor absoluto ou um aumento significativamente menor quando comparado com o braço da noradrenalina em monoterapia ou da noradrenalina juntamente com terlipressina e dobutamina.

Todos os trabalhos selecionados indicam que a terlipressina é pelo menos tão eficaz como a noradrenalina para atingir os alvos de pressão arterial média e também na manutenção dessa mesma pressão. Nos trabalhos em que a intervenção num dos grupos foi terlipressina e noradrenalina, a quantidade de noradrenalina necessária para atingir o alvo de pressão arterial média foi sempre menor. A terlipressina também reduz

significativamente a frequência cardíaca segundo *Morelli et al.* (2009) mas nenhum dos outros trabalhos demonstrou este efeito.

Liu et al. (2018) mostrou uma redução significativa da creatinina sérica no grupo em que terlipressina foi administrada, embora não tenha demonstrado diferença significativa no número total de doentes que necessitaram de terapêutica de substituição renal entre as duas intervenções. *Xiao et al.* (2016) refere marcado aumento da diurese no grupo da terlipressina + noradrenalina, sendo a taxa de anúria neste grupo de 47% contra os 73.3% do grupo em que apenas foi administrada noradrenalina em monoterapia. *Morelli et al.* (2009) mostra dados semelhantes, com um aumento da creatinina em relação ao basal apenas verificado no grupo da noradrenalina, enquanto que o grupo da terlipressina revelou diminuição face ao valor antes do início da intervenção.

Relativamente aos efeitos adversos a principal complicação foi isquémia digital, referida por *Liu et al.* (2018), que se identificou em cerca de 12.6% dos indivíduos no grupo da terlipressina contra os 0.35% no grupo da noradrenalina. No entanto, os estudos indicam que a taxa de efeitos adversos é comparável entre as diferentes intervenções.

Discussão

Neste trabalho tenta-se averiguar o potencial benefício da utilização de terlipressina no tratamento do choque séptico quando comparada com os fármacos atualmente recomendados, para isso analisaram-se 5 ensaios clínicos aleatorizados. Destes trabalhos apenas 2 administraram a terlipressina em monoterapia (*Liu et al.* (2018) e *Albanèse et al.* (2005)), nos restantes 3 ensaios a terlipressina foi administrada em conjunto com noradrenalina (*Xiao et al.* (2016) e *Morelli et al.* (2009)) ou com noradrenalina e dobutamina (*Morelli et al.* (2008)).

As intervenções com terlipressina em monoterapia, não mostram haver diferença significativa na mortalidade entre os grupos, ou no score de SOFA. Quando em adição à terlipressina se administrou noradrenalina, *Xiao et al.* (2016) observou diferença significativa na mortalidade aos 7 dias o que pode sugerir um efeito sinérgico entre os

dois fármacos com potencial benefício. Apesar disto os dois trabalhos de *Morreli et al.* (2008 e 2009) em que no grupo de intervenção foi administrada terlipressina em conjunto com outro vasopressor não conseguiram demonstrar redução da mortalidade em relação ao grupo em que foi administrada noradrenalina em monoterapia. Tanto com administração de terlipressina em monoterapia como quando em simultâneo com outros vasopressores não há evidência de benefício em relação ao tempo de internamento quando comparado com o grupo de controlo (noradrenalina).

Verifica-se que o objetivo principal da utilização de terlipressina, em monoterapia, não foi atingido uma vez que a mortalidade é comparável à observada com a utilização de outros vasopressores. É importante realçar que todos os doentes foram ressuscitados com fluidoterapia adequada e apenas após falência terapêutica (manter pressão arterial média >75 mmHg) foram aleatorizados para os grupos de terlipressina ou outros vasopressores (aumento da dose) pelo que é possível que a utilização mais atempada deste vasopressor não adrenérgico produza resultados mais benéficos, assim como deve ser investigada com mais detalhe a utilização simultânea de terlipressina e noradrenalina.

Observa-se que a terlipressina (e terlipressina em conjunto com outros vasopressores) é tão eficaz como a noradrenalina em monoterapia na manutenção da pressão arterial média acima dos 75 mmHg. O estímulo da terlipressina mediado pelos recetores V1 vasculares promovem a contração do músculo liso vascular e contribuem para um efeito vasoconstritor eficaz. Uma vez que este efeito é predominantemente no território esplâncnico (embora também se verifique perifericamente) temos não só um aumento da pressão arterial, mas também melhor perfusão com melhoria da função renal e diminuição dos lactatos séricos. Os estudos mostram aumento da diurese e da *clearance* de creatinina, bem como diminuição da creatinina sérica, nos grupos intervencionados com terlipressina em monoterapia e terlipressina e noradrenalina em conjunto. Apesar desta evolução favorável, apenas um estudo reportou a necessidade de terapêutica de substituição renal, verificando que não houve diferença entre as intervenções, no entanto este estudo (*Liu et al.*) administrou isoladamente terlipressina. É possível que este efeito aparentemente “reno-protetor” apenas se observe quando ainda existe alguma reserva funcional dos rins, não tendo impacto em indivíduos com função renal já consideravelmente afetada.

O valor dos lactatos séricos, à semelhança da creatinina, aumentou mais, e de forma significativa, nos grupos da noradrenalina quando comparado com os da terlipressina e noradrenalina. Isto pode ser resultado não só de melhor perfusão de tecidos com menor produção de lactatos como da melhoria da função renal com aumento da *clearance* de lactatos séricos. Esta observação, possivelmente, deve-se ao facto de que a utilização de terlipressina está associada a menor quantidade de noradrenalina necessária para manter a pressão arterial, o que por si só é importante uma vez que a redução das doses de noradrenalina pode contribuir para diminuir a frequência e gravidade dos efeitos adversos associados com a sua administração, nomeadamente má perfusão por vasoconstricção excessiva.

A eficácia é apenas uma parte, importante, do estudo de um fármaco. A segurança e perfil de efeitos adversos é um outro grande aspeto a ter em conta. Dentro dos estudos analisados, olhando para os efeitos adversos como um conjunto de eventos, não se verificou diferença entre as estratégias terapêuticas (terlipressina vs. noradrenalina ou terlipressina + noradrenalina vs. outros vasopressores). No entanto um dos trabalhos faz referência a um número elevado de fenómenos de isquémia digital. O efeito vasoconstritor da terlipressina já referido pode explicar este fenómeno, sendo importante referir que a dose de terlipressina administrada foi duas a quatro vezes superior à administrada noutros ensaios, podendo ter contribuído para um efeito vasoconstritor exagerado e consequente isquémia digital. Não foram observados outros fenómenos isquémicos nestes doentes.

Um dos trabalhos, *Morelli et al.* (2008) mostrou uma diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco e índice cardíaco, no entanto os trabalhos mais recentes adoptaram uma administração de terlipressina em perfusão lenta, seja dose fixa ou titulada, sem alterações significativas destes parâmetros. Pode ser mais seguro e eficaz optar por perfusões de terlipressina no lugar de bólus uma vez que a diminuição do débito cardíaco pode agravar a já inadequada perfusão dos doentes em choque séptico.

Esta revisão está sujeita a algumas limitações que incluem amostra (n) reduzida, alguns dos estudos com menos de 50 doentes no total; não existe protocolo de administração uniforme o que implica não só diferentes doses em diferentes trabalhos, mas também diferentes modos de administração (bólus vs. perfusão contínua lenta); a definição de choque séptico tem sido alterada ao longo dos anos, os estudos mais antigos tendem a

utilizar critérios diferentes dos atuais para diagnosticar sépsis e choque séptico; por fim não existe homogeneidade no ponto de origem para a infecção que origina o choque séptico, pelo que os agentes causadores podem também ser diferentes e ter consequências, potencialmente diferentes.

Conclusão

Esta revisão sugere que a utilização de terlipressina isoladamente não é inferior ao uso de noradrenalina em doentes com choque séptico para atingir pressão arterial média adequada, no entanto não parece trazer benefício adicional. Adicionalmente a combinação de terlipressina e noradrenalina deve ser investigada por ser potencialmente mais vantajosa. A terlipressina parece ser mais eficaz a recuperar a função renal e a diminuir a quantidade de noradrenalina necessária em indivíduos com choque séptico. A utilização de doses elevadas de terlipressina pode aumentar o risco de isquemia digital.

Agradecimentos

Quero expressar o meu profundo agradecimento a todos os que possibilitaram, através da sua ajuda, a realização deste trabalho.

Ao Doutor Renato Costa Reis pela disponibilidade e aconselhamento, apesar da época sem igual que vivemos este ano, sem as quais não teria sido possível executar este trabalho, nem atingir os objetivos a que me propus inicialmente.

À Professora Doutora Susana Mendes Fernandes pela oportunidade de trabalhar numa área que desde cedo me inspirou curiosidade e vontade de aprender mais, e que agora pude finalmente fazê-lo.

Aos meus amigos e colegas António Tavares, Hugo Félix e João Pereira, não só pelas reflexões relativas a este projeto, mas também pela quase década de vida académica que percorremos juntos.

À minha parceira, Rita Tiago, pela indiscreta e aparentemente infinita paciência com que sempre me apoiou.

A toda a minha família por me permitirem perseguir e estudar os temas que genuinamente me interessam ao longo de todos estes anos.

Bibliografia

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810.
3. Xiao X, Zhang J, Wang Y, Zhou J, Zhu Y, Jiang D, Liu L, Li T. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016;200:274–82.
4. Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851.
5. P.C.A. Kam, S. Williams, F.F.Y. Yoong Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59:993–1001.
6. Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med*. 2018.
7. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*. 2008;100:494–503.
8. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009;13:R130.
9. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 2005;33:1897–902.